

BEST AVAILABLE COPY



OFICINA ESPAÑOLA

de

PATENTES y MARCAS

CERTIFICADO OFICIAL

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de la solicitud de PATENTE ADICIONAL número 9900157, que tiene fecha de presentación en este Organismo el 27 de Enero de 1999.

Madrid, 8 de junio de 2001



El Director del Departamento de Patentes
e Información Tecnológica.
P.D.

M. MADRUGA

A handwritten signature in black ink, appearing to read "M. MADRUGA".



OFICINA ESPAÑOLA DE
MARCAS

INSTANCIA DE SC



PATENTE DE INVENCION MOD.

AD

NUMERO DE SOLICITUD

P 9900157

FECHA Y HORA DE PRESENTACION EN O.E.P.M.

29 ENE 27 10:37

FECHA Y HORA DE PRESENTACION EN LUGAR DISTINTO O.E.P.M.

(3) LUGAR DE PRESENTACION CODIGO
MADRID 28

| | | |
|-----|--|---|
| (1) | | (2) EXPED. PRINCIPAL O DE ORIGEN MODALIDAD PATENTE NUMERO SOLICITUD 9701816 FECHA SOLICITUD 31 / 7 / 97 |
| | | MODALIDAD NUMERO SOLICITUD FECHA SOLICITUD |

| | | | |
|--------------------|-----------------------------------|--------|-----|
| (4) SOLICITANTE(S) | APELLIDOS O DENOMINACION JURIDICA | NOMBRE | DNI |
| INTEXIM, S. A. | | | |

| | | | |
|----------------------------------|---------------------------------------|---------------|-----------|
| (5) DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE | | | |
| DOMICILIO | G.Via Carles III, 98, 7è. Edif. Trade | TELEFONO | |
| LOCALIDAD | BARCELONA | CODIGO POSTAL | 0 8 0 2 8 |
| PROVINCIA | BARCELONA | CODIGO PAIS | E S |
| PAIS RESIDENCIA | ESPAÑA | CODIGO NACION | E S |
| NACIONALIDAD | ESPAÑOLA | | |

| | | | |
|------------------|---|--------------|--|
| (6) INVENTOR(ES) | (7) <input type="checkbox"/> EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR <input checked="" type="checkbox"/> EL SOLICITANTE NO ES EL INVENTOR O UNICO INVENTOR | | (8) MODO DE OBTENCION DEL DERECHO <input checked="" type="checkbox"/> INVENC. LABORAL <input type="checkbox"/> CONTRATO <input type="checkbox"/> SUCESION |
| APELLIDOS | NOMBRE | NACIONALIDAD | COD. NACION |
| PICORNELL DARDER | CARLOS | ESPAÑOLA | ES |

| | |
|----------------------------|--|
| (9) TITULO DE LA INVENCION | MEJORAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL N° 9701816, POR "PREPARACION FARMACEUTICA ORAL QUE COMPRENDE UN COMPUESTO DE ACTIVIDAD ANTIULCEROSA Y PROCEDIMIENTO PARA SU OBTENCION". |
|----------------------------|--|

| | |
|--|---|
| (10) INVENCION REFERENTE A PROCEDIMIENTO MICROBIOLOGICO SEGUN ART. 25.2 L.P. | <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO |
|--|---|

| | | |
|-----------------------------|-------|-------|
| (11) EXPOSICIONES OFICIALES | LUGAR | FECHA |
| | | |

| | | | |
|---------------------------------|-----------|--------|-------|
| (12) DECLARACIONES DE PRIORIDAD | | | |
| PAIS DE ORIGEN | COD. PAIS | NUMERO | FECHA |
| | | | |

| | | | |
|--|--|--|--|
| (13) EL SOLICITANTE SE ACODE A LA EXENCION DE PAGO DE TASAS PREVISTA EN EL ART. 162 L.P. | | | |
|--|--|--|--|

| | | | |
|-----------------------------|-------------|-----------|-------------|
| (14) REPRESENTANTE | APELLIDOS | NOMBRE | CODIGO |
| | PONTI SALES | ADELAIDA | 388/3 |
| DOMICILIO | LOCALIDAD | PROVINCIA | COD. POSTAL |
| C. del Consell de Cent, 322 | BARCELONA | BARCELONA | 0 8 0 0 7 |

| | | | |
|--|--|--|--|
| (15) RELACION DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN | | | |
|--|--|--|--|

- DESCRIPCION. N.º DE PAGINAS... 10
- REIVINDICACIONES. N.º DE PAGINAS... 5
- DIBUJOS. N.º DE PAGINAS...
- RESUMEN
- DOCUMENTO DE PRIORIDAD
- TRADUCCION DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD
- DOCUMENTO DE REPRESENTACION
- PRUEBAS
- JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASAS
- HOJA DE INFORMACIONES COMPLEMENTARIAS
- OTROS DECL. INVENTOR SOPORTE MAGNETICO

| | | | |
|---|--|--|--|
| (16) NOTIFICACION DE PAGO DE LA TASA DE CONCESION | | | |
|---|--|--|--|

Se le notifica que esta solicitud se considerará retirada si no procede al pago de la tasa de concesión; para el pago de esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicación del anuncio de la concesión en el BOPI, más los diez días que establece el art. 81 del R.D. 10-10-86.

FIRMA DEL FUNCIONARIO

FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE

ILMO. SR. DIRECTOR DE LA OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

P 143200/mc

UNE A-4 MOD 3101

CUMPLIMENTAR LOS TRES EJEMPLARES SALVO ZONAS EN ROJO



PATENTE

RESUMEN Y GRAFICO

| | |
|-----------------------|----------|
| NUMERO DE SOLICITUD | 49900157 |
| FECHA DE PRESENTACION | 27-10-87 |

RESUMEN (Máx. 150 palabras)

MEJORAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL 9701816 POR PREPARACIÓN FARMACÉUTICA ORAL QUE COMPRENDE UN COMPUESTO DE ACTIVIDAD ANTIULCEROSA Y PROCEDIMIENTO PARA SU OBTENCIÓN

Dichas mejoras consisten en el hecho de que el material de carga puede ser manitol, sorbitol o gelatina y el compuesto de reacción alcalina acetato sódico, potásico, alumínico o cálcico, glicerofosfato sódico, potásico, alumínico o cálcio, (tris)-hidroximetilaminometano (trometamina), N-metil glucamina 2-amino-2-metil-1,3-propanodiol, 2-amino-2-metil-1-propanol, sales de sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio, o hidróxido de aluminio de aminoácidos como lisina, ácido glutámico, glicocola o de ácidos piridincarboxílicos como el ácido nicotínico, sales de ácidos orgánicos e inorgánicos débiles de bases tipo guanidina y aminoácidos básicos como arginina, histidina, lisina y triptófano.

GRAFICO



DATOS DE PRIORIDAD

(31) NUMERO

(32) FECHA

(33) PAIS

A2

(12) CERTIFICADO DE ADICION

(21) NUMERO DE SOLICITUD

(22) FECHA DE PRESENTACION

27 - 1 - 99

(71) SOLICITANTE(S)

INTEXIM, S. A.

NACIONALIDAD

ESPAÑOLA

DOMICILIO 08028 BARCELONA, G. Via Carles III, 98, 7è. Edif. Trade

(72) INVENTOR(ES)

(73) TITULAR(ES)

(11) N.º DE PUBLICACIÓN

(45) FECHA DE PUBLICACION

(62) PATENTE PRINCIPAL

9701816

GRAFICO (SOLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)

(51) Int. Cl.

(54) TITULO

MEJORAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL N° 9701816, POR "PREPARACION FARMACEUTICA ORAL QUE COMPRENDE UN COMPUESTO DE ACTIVIDAD ANTIULCEROSA Y PROCEDIMIENTO PARA SU OBTENCION".

(57) RESUMEN (APORTACION VOLUNTARIA, SIN VALOR JURIDICO)

**MEJORAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL 9701816 POR
PREPARACIÓN FARMACÉUTICA ORAL QUE COMPRENDE UN COMPUESTO DE
ACTIVIDAD ANTIULCEROSA Y PROCEDIMIENTO PARA SU OBTENCIÓN**

Dichas mejoras consisten en el hecho de que el material de carga puede ser manitol, sorbitol o gelatina y el compuesto de reacción alcalina acetato sódico, potásico, aluminíco o cálcico, glicerofosfato sódico, potásico, aluminíco o cálcio, (tris)-hidroximetilaminometano (trometamina), N-metil glucamina 2-amino-2-metil-1,3-propanodiol, 2-amino-2-metil-1-propanol, sales de sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio, o hidróxido de aluminio de aminoácidos como lisina, ácido glutámico, glicocola o de ácidos piridincarboxílicos como el ácido nicotínico, sales de ácidos orgánicos e inorgánicos débiles de bases tipo guanidina y aminoácidos básicos como arginina, histidina, lisina y triptófano.

MEJORAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL 9701816 POR
PREPARACIÓN FARMACÉUTICA ORAL QUE COMPRENDE UN COMPUESTO DE
ACTIVIDAD ANTIULCEROSA Y PROCEDIMIENTO PARA SU OBTENCIÓN

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a mejoras en el objeto de la patente principal 9701816, que consiste en nuevas formulaciones farmacéuticas para la administración **10** oral que comprenden un compuesto de actividad antiulcerosa como ingrediente activo, y a un procedimiento para la obtención de las mismas.

Antecedentes de la invención

15

En los últimos tiempos se vienen desarrollando numerosas técnicas para la preparación de sistemas de liberación en forma de microgránulos. En ellas, la mezcla de principio activo y excipientes puede someterse a un proceso **20** de amasado, extrusión, esferonización, recubrimiento..etc.

Se han descrito diversos tipos de microgránulos para la formulación de ciertos bencimidazoles con actividad antiulcerosa. En las patentes europeas EP 247983 y EP 244380 el principio activo se amasa por vía húmeda con una mezcla **25** de excipientes que permite crear un microambiente alcalino. La mezcla se extrusiona y después se esferoniza. Los microgránulos esferonizados se recubren con una o más capas intermedias de excipientes solubles en agua, alcalinos, tamponantes, poliméricos, etc, y posteriormente se aplica **30** una capa externa gastrorresistente.

Al ser un método de extrusión-esferonización, el rendimiento total del proceso va a depender de numerosos factores. Por un lado, durante la etapa de extrusión es imprescindible controlar las dimensiones a riesgo de tener **35** una gran dispersión en el tamaño y forma de las partículas.

Ambos hechos justifican que el recubrimiento posterior pueda ser irregular e incluso se favorezca la presencia de poros a menos que se dispare una cantidad en exceso que asegure el completo recubrimiento del microgránulo, pero que a su vez, 5 conlleva problemas a la hora de estandarizar la cesión del principio activo. Por otro lado, las características de cohesividad, firmeza y plasticidad del extruído deben ser controladas a riesgo de no garantizar su posterior esferonización.

10 Las patentes europeas EP 237200 y EP 277741, muestran un ejemplo de recubrimiento con polvo espolvoreado (powder-layering) mediante rotogranulador. Se describen gránulos esféricos que tienen un núcleo revestido con polvo espolvoreado que contiene un compuesto bencimidazólico 15 antiulceroso e hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución. También se describe un procedimiento para producir los mencionados gránulos.

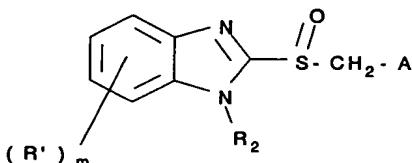
La técnica de revestimiento mediante un rotogranulador es muy abrasiva; especialmente en la fase 20 inicial del proceso. Aparte del rozamiento de las partículas contra las paredes de la máquina debido al empuje del aire, circunstancia normal en todo lecho fluido, existe una fuerza de cizalla ejercida por el disco giratorio del rotogranulador. Todo ello conlleva con frecuencia problemas 25 como la rotura y abrasión de los gránulos.

Por esta razón y a fin de disminuir éstos problemas, en la patente europea EP 277741 se propone como solución utilizar unos núcleos de siembra extremadamente duros. Sin embargo, los gránulos esféricos con recubrimiento 30 gastrorresistente descritos en EP 277741 han pasado por cuatro equipos diferentes.

La patente española 9701816 se refiere a una preparación farmacéutica oral que comprende un compuesto de actividad antiulcerosa como principio activo, que se 35 caracteriza por el hecho de que comprende:

a) un núcleo inerte;
 b) una capa activa soluble o de desintegración rápida en agua obtenida a partir de una única solución-suspensión acuosa o hidroalcohólica que comprende:

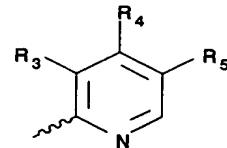
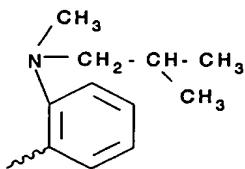
5 - un principio activo de actividad antiulcerosa de fórmula general I



10 en donde:

A puede ser:

15



20

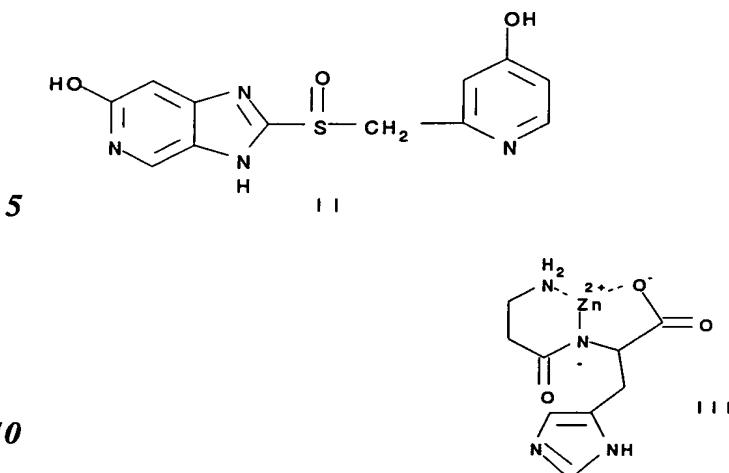
en donde: R³ y R⁵ son iguales o distintos, pudiendo ser hidrógeno, alquil, alcoxi, o alcoxialcoxi; y

R⁴ es hidrógeno, alquil, alcoxi que puede estar opcionalmente fluorado, alcoxialcoxi, o alcoxicicloalquil,

R¹ es hidrógeno, alquilo, halógeno, ciano, carboxi, carboalcoxi, carboalcoxialquil, carbamoil, carbamoilalquil, 25 hidroxi, alcoxi, hidroxialquil, trifluorometil, acil, carbamoiloxi, nitro, aciloxi, aril, ariloxi, alquiltio o alquilsulfinil;

R² es hidrógeno, alquil, acil, carboalcoxi, carbamoil, alquilcarbamoi1, dialquilcarbamoi1, 30 alquilcarbonilmethyl, alcoxicarbonilmethyl o alquilsulfonil; y, m es un número entero de 0 a 4;

o de fórmula II ó III,



y

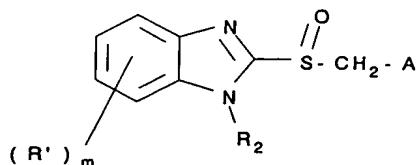
- por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado entre el grupo que comprende: un ligante, un **15** compuesto de reacción alcalina, un tensioactivo, un material de carga y un excipiente disgregante-hinchante; y
c) una capa de recubrimiento externa gastrorresistente obtenida a partir de una solución que comprende:

- un polímero de recubrimiento entérico; y
- 20** - por lo menos un excipiente seleccionado entre el grupo que comprende: un plastificante, un tensioactivo, un pigmento y un lubricante

Dicha patente española también se refiere a un procedimiento para la obtención de una preparación **25** farmacéutica oral según la reivindicación 1, que se caracteriza por el hecho de que se lleva a cabo:

- 1) un recubrimiento de los núcleos inertes mediante la nebulización de una única suspensión-solución acuosa o hidroalcohólica que comprende:
- 30** - un principio activo de actividad antiulcerosa de fórmula general I

6

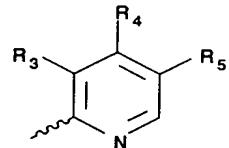
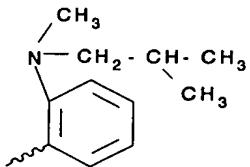


5

en donde:

A puede ser:

10



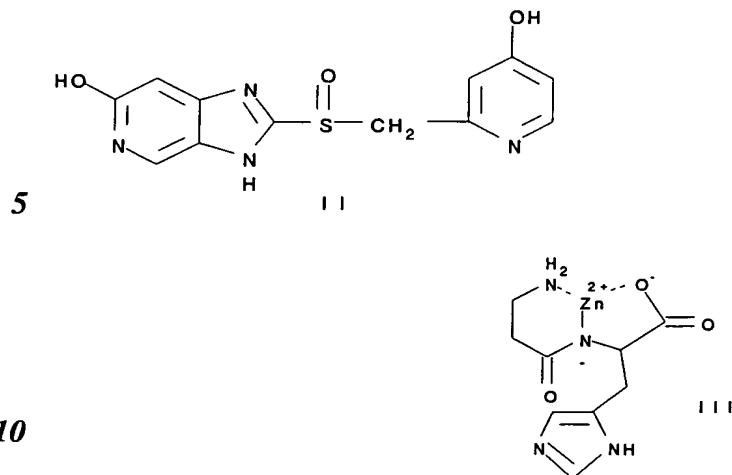
15

en donde: R³ y R⁵ son iguales o distintos, pudiendo ser hidrógeno, alquil, alcoxi, o alcoxialcoxi; y R⁴ es hidrógeno, alquil, alcoxi que puede estar opcionalmente fluorado, alcoxialcoxi, o alcoxicicloalquil,

20 R¹ es hidrógeno, alquilo, halógeno, ciano, carboxi, carboalcoxi, carboalcoxialquil, carbamoil, carbamoilalquil, hidroxi, alcoxi, hidroxialquil, trifluorometil, acil, carbamoiloxi, nitro, aciloxi, aril, ariloxi, alquiltio o alquilsulfinil;

25 R² es hidrógeno, alquil, acil, carboalcoxi, carbamoil, alquilcarbamoi1, dialquilcarbamoi1, alquilcarbonilmethyl, alcoxycarbonilmethyl o alquilsulfonil; y, m es un número entero de 0 a 4;

30 o de fórmula II ó III,



y

- por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado entre el grupo que comprende: ligantes, **15** compuestos de reacción alcalina, tensioactivos, material de carga y excipientes disgregante-hinchante;

20 2) un secado de la capa activa formada durante la nebulización de la etapa anterior; y
20 3) un recubrimiento de los núcleos cargados mediante la nebulización de una solución que comprende un polímero de recubrimiento entérico con por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado de entre el grupo que comprende: un plastificante, un tensioactivo, un **25** pigmento y un lubricante, para obtener una capa de recubrimiento externa gastrorresistente.

Descripción de la invención

30 La presente invención se refiere a mejoras en el objeto de la patente principal 9701816 que se caracterizan por el hecho de que el material de carga puede ser manitol, sorbitol o gelatina y el compuesto de reacción alcalina se selecciona entre acetato sódico, potásico, alumínico o **35** cálcico, glicerofosfato sódico, potásico, alumínico o

cálcio, (tris)-hidroximetilaminometano (trometamina); N-metil glucamina 2-amino-2-metil-1,3-propanodiol, 2-amino-2-metil-1-propanol, sales de sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio, o hidróxido de aluminio de aminoácidos como lisina, ácido glutámico, glicocola o de ácidos piridincarboxílicos como el ácido nicotínico, sales de ácidos orgánicos e inorgánicos débiles de bases tipo guanidina y aminoácidos básicos como arginina, histidina, lisina y triptófano; el polímero de recubrimiento entérico 10 se selecciona entre acetato succinato de HPMC, polivinilacetato ftalato, celulosa acetato trimetilato, y el plastificante se selecciona entre polietilenglicol, dietilftalato, dibutilftalato, dimetilftalato, dioctiladipato, dioctilftalato, dioctilterftalato, butiloctilftalato, trietilenglicol di-2-etilhexanoato, trioctilmetylato, gliceriltriacetato, gliceril tripionato, 2,2,4-trimetil-1,3-pantanodioldiisobutirato.

La presente invención también se refiere a mejoras en el procedimiento para la preparación farmacéutica oral de 20 la patente principal, que se caracterizan por el hecho de que el material de carga puede ser manitol, sorbitol o gelatina y el compuesto de reacción alcalina se selecciona entre acetato sódico, potásico, alumínico o cálcico, glicerofosfato sódico, potásico, alumínico o cálcio, (tris)-25 hidroximetilaminometano (trometamina); N-metil glucamina 2-amino-2-metil-1,3-propanodiol, 2-amino-2-metil-1-propanol, sales de sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio, o hidróxido de aluminio de aminoácidos como lisina, ácido glutámico, glicocola o de ácidos piridincarboxílicos como el 30 ácido nicotínico, sales de ácidos orgánicos e inorgánicos débiles de bases tipo guanidina y aminoácidos básicos como arginina, histidina, lisina y triptófano; el polímero de recubrimiento entérico se selecciona entre acetato succinato de HPMC, polivinilacetato ftalato, celulosa acetato trimetilato, y el plastificante se selecciona entre 35

polietilenglicol, dietilftalato, dibutilftalato, dimetilftalato, dioctiladipato, dioctilftalato, dioctilterftalato, butil-octilftalato, trietilenglicol di-2-ethylhexanoato, trioctilmethylato, gliceriltriacetato, 5 gliceril tripromionato, 2,2,4-trimethyl-1,3-pantanodioldiisobutirato.

EJEMPLOS

10 Para mayor comprensión de cuanto se ha expuesto se acompañan unos ejemplos en los que, esquemáticamente y tan sólo a título de ejemplo no limitativo, se representa un caso práctico de realización de la invención.

15 EJEMPLO 1

| | |
|---------------------------------------|--------------------------|
| Omeprazol | 1, 51 kg |
| Lauril sulfato sódico . . . | $2,20 \times 10^{-2}$ kg |
| Hidroxipropilmethylcelulosa. | 1,09 kg |
| 20 Lactosa | 1,35 kg |
| Hidroxipropilmcelulosa . . . | 0,54 kg |
| Acetato sódico | $7,20 \times 10^{-2}$ kg |
| Agua | 17,64 kg |

25 Se introdujeron 10 kg de núcleos inertes compuestos por sacarosa (62,5-91,5%) y almidón (37,5-8,5%) de 850 micras de tamaño medio y se recubrieron con la solución suspensión anterior trabajando en las siguientes condiciones:

30 Caudal de aire: 5/72 m³/s

Diámetro de boquillas: 1,2 mm

Presión de pulverización: $2,5 \times 10^5$ Pa

Nebulización de producto: 1/600 kg/s

Temperatura del aire: 75°C

35 Temperatura del producto: 35°C

A continuación, se secaron los núcleos cargados en el mismo lecho durante 45 minutos con aire a una temperatura de 35°C y con un caudal de aire de 5/72 m³/s.

Los gránulos secos se sometieron a revestimiento entérico nebulizando la suspensión gastrorresistente detallada a continuación.

| | |
|---|--------------------------|
| Hidroxipropilmethylcelulosa acetato succinato (AS-MF) | 1,617 kg |
| 10 Trietilcitrato | 0,45 kg |
| Talco | 0,48 kg |
| Sorbitan sesquioleato | 4,04*10 ⁻⁴ kg |
| Agua | 13,62 kg |

15 Las condiciones de trabajo fueron las siguientes:

Caudal de aire: 5/72 m³/s

Diámetro de boquillas: 1,2 mm

Presión de pulverización: 2,5*10⁵ Pa

Nebulización de producto: 1/600 kg/s

20 Temperatura del aire: 70°C

Temperatura del producto: 35°C

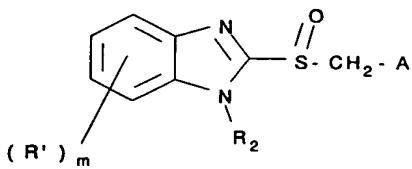
El secado de los pellets recubiertos se llevó a cabo durante 45 minutos a una temperatura de 35°C y un caudal de aire de **25** 5/72 m³/s.

REIVINDICACIONES

1. Mejoras en el objeto de la patente principal 5 9701816, que consiste en una preparación farmacéutica oral que comprende un compuesto de actividad antiulcerosa como principio activo, que comprende:

- a) un núcleo inerte;
- b) una capa activa soluble o de desintegración rápida en 10 agua obtenida a partir de una única solución-suspensión acuosa o hidroalcohólica que comprende:
 - un principio activo de actividad antiulcerosa de fórmula general I

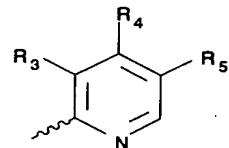
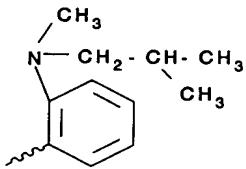
15



en donde:

A puede ser:

20



25

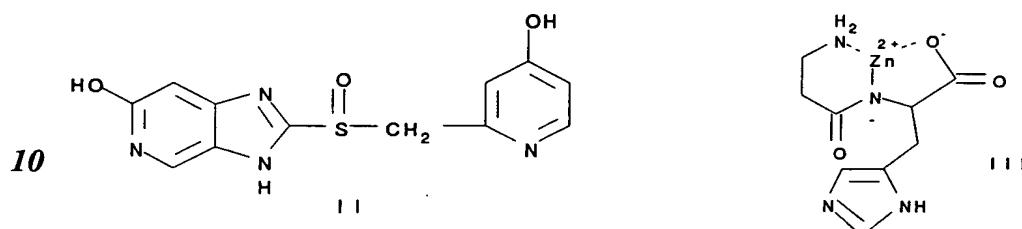
en donde: R³ y R⁵ son iguales o distintos, pudiendo ser hidrógeno, alquil, alcoxi, o alcoxialcoxi; y R⁴ es hidrógeno, alquil, alcoxi que puede estar opcionalmente fluorado, alcoxialcoxi, o alcoxicicloalquil,

30 R¹ es hidrógeno, alquilo, halógeno, ciano, carboxi, carboalcoxi, carboalcoxialquil, carbamoil, carbamoilalquil, hidroxi, alcoxi, hidroxialquil, trifluorometil, acil, carbamoiloxi, nitro, aciloxi, aril, ariloxi, alquiltio o alquilsulfinil;

35 R² es hidrógeno, alquil, acil, carboalcoxi, carbamoil,

alquilcarbamoil, dialquilcarbamoil, alquilcarbonilmethyl, alcoxycarbonilmethyl o alquilsulfonil; y, m es un número entero de 0 a 4;

5 o de fórmula II ó III,



y

- por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable
15 seleccionado entre el grupo que comprende: un ligante, un compuesto de reacción alcalina, un tensioactivo, un material de carga y un excipiente disgregante-hinchante; y
 c) una capa de recubrimiento externa gastrorresistente obtenida a partir de una solución que comprende:

20 - un polímero de recubrimiento entérico; y
 - por lo menos un excipiente seleccionado entre el grupo que comprende: un plastificante, un tensioactivo, un pigmento y un lubricante,

25 **caracterizadas** por el hecho de que dicho material de carga puede ser manitol, sorbitol o gelatina y dicho compuesto de reacción alcalina se selecciona entre acetato sódico, potásico, alumínico o cálcico, glicerofosfato sódico, potásico, alumínico o cálcio, (tris)-hidroximetilaminometano (trometamina), N-metil glucamina 2-amino-2-metil-1,3-

30 propanodiol, 2-amino-2-metil-1-propanol, sales de sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio, o hidróxido de aluminio de aminoácidos como lisina, ácido glutámico, glicocola o de ácidos piridincarboxílicos como el ácido nicotínico, sales de ácidos orgánicos e inorgánicos débiles de bases tipo **35** guanidina y aminoácidos básicos como arginina, histidina,

lisina y triptófano.

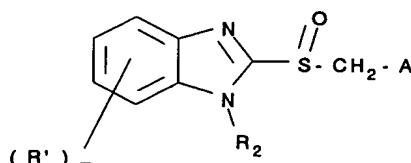
2. Mejoras de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizadas por el hecho de que dicho polímero de recubrimiento entérico se selecciona entre acetato succinato 5 de HPMC, polivinilacetato ftalato, celulosa acetato trimetilato.

3. Mejoras de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizadas por el hecho de que dicho plastificante se selecciona entre polietilenglicol, dietilftalato, 10 dibutilftalato, dimetilftalato, dioctiladipato, dioctilftalato, dioctilterftalato, butil-octilftalato, trietilenglicol di-2-etilhexanoato, trioctilmelilato, gliceriltriacetato, gliceril tripromionato, 2,2,4-trimetil-1,3-pantanodioldiisobutirato.

15 4. Mejoras en el objeto de la patente principal 9701816, que consiste en un procedimiento para la obtención de una preparación farmacéutica oral según la reivindicación 1, en donde se lleva a cabo:

1) un recubrimiento de los núcleos inertes mediante la 20 nebulización de una única suspensión-solución acuosa o hidroalcohólica que comprende:
- un principio activo de actividad antiulcerosa de fórmula general I

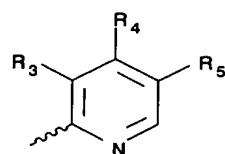
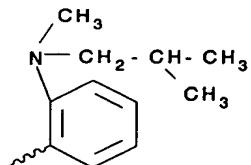
25



en donde:

A puede ser:

30



35

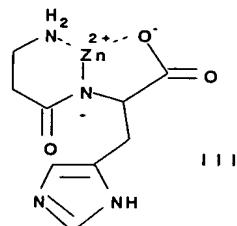
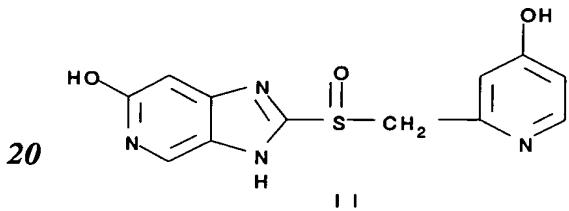
en donde: R³ y R⁵ son iguales o distintos, pudiendo

ser hidrógeno, alquil, alcoxi, o alcoxialcoxi; y R⁴ es hidrógeno, alquil, alcoxi que puede estar opcionalmente fluorado, alcoxialcoxi, o alcoxicicloalquil,

5 R¹ es hidrógeno, alquilo, halógeno, ciano, carboxi, carboalcoxi, carboalcoxialquil, carbamoil, carbamoilalquil, hidroxi, alcoxi, hidroxialquil, trifluorometil, acil, carbamoiloxi, nitro, aciloxi, aril, ariloxi, alquistio o alquilsulfinil;

10 R² es hidrógeno, alquil, acil, carboalcoxi, carbamoil, alquilcarbamoiil, dialquilcarbamoiil, alquilcarbonilmethyl, alcoxicarbonilmethyl o alquilsulfonil; y m es un número entero de 0 a 4;

15 o de fórmula II ó III,



y

- por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable

25 seleccionado entre el grupo que comprende: ligantes, compuestos de reacción alcalina, tensioactivos, material de carga y excipientes disgregante-hinchante;

2) un secado de la capa activa formada durante la
30 nebulización de la etapa anterior; y

3) un recubrimiento de los núcleos cargados mediante la nebulización de una solución que comprende un polímero de recubrimiento entérico con por lo menos un excipiente
35 farmacéuticamente aceptable seleccionado de entre el grupo

que comprende: un plastificante, un tensioactivo, un pigmento y un lubricante, para obtener una capa de recubrimiento externa gastrorresistente; caracterizadas por el hecho de que dicho material de carga 5 puede ser manitol, sorbitol o gelatina y dicho compuesto de reacción alcalina se selecciona entre acetato sódico, potásico, alumínico o cálcico, glicerofosfato sódico, potásico, alumínico o cálcio, (tris)-hidroximetilaminometano (trometamina), N-metil glucamina 2-amino-2-metil-1,3-10 propanodiol, 2-amino-2-metil-1-propanol, sales de sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio, o hidróxido de aluminio de aminoácidos como lisina, ácido glutámico, glicocola o de ácidos piridincarboxílicos como el ácido nicotínico, sales de ácidos orgánicos e inorgánicos débiles de bases tipo 15 guanidina y aminoácidos básicos como arginina, histidina, lisina y triptófano.

5. Mejoras de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizadas por el hecho de que dicho polímero de recubrimiento entérico se selecciona entre acetato succinato 20 de HPMC, polivinilacetato ftalato, celulosa acetato trimetilato.

6. Mejoras de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizadas por el hecho de que dicho plastificante se selecciona entre polietilenglicol, dietilftalato, 25 dibutilftalato, dimetilftalato, dioctiladipato, dioctilftalato, dioctilterftalato, butil-octilftalato, trietilenglicol di-2-etilhexanoato, trioctilmétalato, gliceriltriacetato, gliceril tripropionato, 2,2,4-trimetil-1,3-pantanodioldiisobutirato.